



ARTIGO ORIGINAL

Triagem diagnóstica da hepatopatia da fibrose cística*Diagnostic screening of liver disease in cystic fibrosis*

Eleonora D.T. Fagundes¹, Mariza L.V. Roquete², Francisco J. Penna³,
Francisco J.C. Reis⁴, Cristiano G. Duque⁵

Resumo

Objetivo: determinar a prevalência de alterações clínicas e bioquímicas sugestivas de hepatopatia na população de fibrocísticos atendidos no ambulatório de fibrose cística do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, descrever o grupo de hepatopatas e compará-lo com o de não-hepatopatas, em relação a diversas variáveis clínicas e laboratoriais.

Métodos: estudo descritivo, resultante da avaliação prospectiva e, parcialmente, retrospectiva de 106 fibrocísticos. A doença hepática foi definida pela presença de hepatomegalia (>2,5cm da reborda costal direita) firme, e/ou esplenomegalia, e/ou aumento persistente e significativo (>1,5 vezes o limite superior da normalidade, por pelo menos seis meses) de pelo menos duas das enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT e FA).

Resultados: hepatomegalia foi verificada em sete pacientes (6,6%), e esplenomegalia em cinco (4,7%). A atividade da AST mostrou-se alterada em 18,9% dos pacientes, ALT em 9,4%, GGT em 11,3% e FA em 46,2%. Elevações significativas e persistentes das enzimas hepáticas ocorreram em nove pacientes (8,5%). Dez fibrocísticos (9,4%) preencheram os critérios de hepatopatia. Foram excluídas outras causas de doença hepática. A média de idade dos pacientes com alterações sugestivas de hepatopatia foi de 7,7 anos. Houve predominância absoluta do sexo masculino. Todos os pacientes permanecem assintomáticos.

Conclusões: a prevalência da hepatopatia associada à fibrose cística foi de 9,4%. A maior frequência de elevações transitórias e pouco significativas das enzimas hepáticas é bem documentada na literatura. A sua significância como preditor de hepatopatia ainda não foi determinada. No entanto, esses achados ressaltam a necessidade de avaliações sequenciais para a definição dos casos de hepatopatia na fibrose cística.

J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (5): 389-96: fibrose cística, hepatopatia, prevalência.

Abstract

Objective: to determine the prevalence of clinical and biochemical abnormalities suggestive of liver disease in the population of patients with cystic fibrosis (CF) seen at the CF Outpatient Clinic of the Federal University of Minas Gerais; to describe the group of patients with liver disease and to compare it with the group without liver disease, regarding several clinical and laboratory variables.

Methods: descriptive study, resultant of a prospective, and partially retrospective assessment of 106 patients with CF. Liver disease was defined by the presence of firm hepatomegaly (>2.5 cm below the right costal margin), and/or splenomegaly, and/or persistent and significant increase (>1.5 times the upper limit of normality, over six months) of at least two serum liver enzymes (alanine aminotransferase - ALT, aspartate aminotransferase - AST, alkaline phosphatase - ALP, g-glutamyl transpeptidase - GGT).

Results: hepatomegaly was verified in seven patients (6.6%) and splenomegaly in five (4.7%). AST activity was altered in 18.9% of the patients, ALT in 9.4%, GGT in 11.3%, and ALP in 46.2%. Significant and persistent increase in liver enzyme activities was verified in nine patients (8.5%). Ten patients with CF (9.4%) fulfill the criteria for liver disease. Other causes of liver disease were excluded. The mean age of the patients with liver disease was 7.7 years. There was absolute predominance of the male sex. All the patients are without symptoms.

Conclusions: The prevalence of liver disease associated with CF was 9.4%. The frequent and transitory insignificant elevations of liver enzymes is well documented in the literature. Its significance as a predictor of liver disease has not been determined yet. However, the results of this study enhance the need for longitudinal assessment in order to define cases of liver disease in CF.

J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (5): 389-96: cystic fibrosis, liver disease, prevalence.

1. Pediatra Especialista em Gastroenterologia Pediátrica pela Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG. Mestre em Medicina - Pediatria.

2. Professora Assistente do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG. Mestre em Medicina - Pediatria.

3. Professor Titular - Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG.

4. Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG.

5. Acadêmico da Faculdade de Medicina da UFMG.

Artigo submetido em 25.01.02, aceito em 28.07.02.

Introdução

A fibrose cística (FC) é a doença genética letal mais comum entre a população branca, e a causa mais freqüente de doença pulmonar crônica progressiva e insuficiência pancreática na infância. A cirrose hepática foi reconhecida como complicação da fibrose cística por Andersen¹, em 1938, mas, até recentemente, a importância da doença hepática esteve encoberta pela exuberância das manifestações pulmonares e pancreáticas. O diagnóstico da hepatopatia era realizado, até então, retrospectivamente.

Com o diagnóstico mais precoce, o manejo agressivo da doença pulmonar e a abordagem mais adequada das condições nutricionais tem ocorrido melhora progressiva na sobrevida dos pacientes. Com isso, houve aumento da prevalência da doença hepática entre os fibrocísticos, e o tema adquiriu grande relevância entre os familiares e profissionais que cuidam de crianças com FC.

A doença hepática inicia em idade precoce², mas, na infância, é geralmente assintomática. As complicações, como cirrose e hipertensão porta, ocorrem com maior freqüência nos adolescentes e adultos jovens. Embora a principal causa de morte entre os fibrocísticos continue sendo a insuficiência respiratória, as complicações decorrentes da hepatopatia contribuem para o aumento da morbidade dos pacientes. Por outro lado, a proposta terapêutica com o ácido ursodesoxicólico (UDCA), que parece retardar a evolução da doença hepática, tornou relevante a necessidade de melhor conhecimento da doença, visando o diagnóstico precoce e a melhora do prognóstico desses pacientes.

O diagnóstico precoce das alterações hepáticas permanece difícil. Ainda não existem critérios aceitos universalmente, o que explica a grande variação dos relatos de prevalência. Os critérios para o diagnóstico da hepatopatia na FC diferem bastante entre os diversos autores. Existem aqueles que se baseiam apenas em critérios clínicos, enquanto outros recorrem às alterações laboratoriais, exames de imagem e achados histopatológicos. No entanto, há limitações em todos esses critérios, principalmente quando utilizados isoladamente. Até mesmo a biópsia hepática tem suas limitações em relação à sensibilidade, devido a natureza focal das lesões iniciais. Além disso, é um procedimento muito invasivo para esse tipo de paciente, de forma que o exame clínico permanece como padrão-ouro em relação aos outros critérios diagnósticos³.

O objetivo deste trabalho é determinar a prevalência de alterações clínicas e bioquímicas sugestivas de hepatopatia na população de fibrocísticos atendidos no ambulatório de fibrose cística do Hospital das Clínicas da UFMG, descrever o grupo de hepatopatas e compará-lo com o de não-hepatopatas, em relação a diversas variáveis clínicas e laboratoriais.

Métodos

Cento e seis pacientes com diagnóstico confirmado de FC, até dezembro de 1998, foram incluídos no estudo.

O diagnóstico de hepatopatia foi definido através de critérios clínicos e/ou bioquímicos. O exame clínico foi considerado alterado quando detectada esplenomegalia (presença de baço palpável⁴) e/ou hepatomegalia, definida como a presença de fígado palpável a mais de 2,5 cm da reborda costal direita (RCD), *de consistência firme*. A bioquímica alterada foi definida pelo aumento persistente e significativo, de pelo menos 1,5 vezes o limite superior do intervalo de referência (LSIR), de pelo menos duas das enzimas (AST – aspartato aminotransferase, ALT – alanina aminotransferase, FA – fosfatase alcalina, GGT – gama-glutamiltanspeptidase), por um período superior a seis meses.

O exame físico direcionado para o aparelho digestivo foi realizado por um único pesquisador. Foi medida a distância da borda hepática em relação à RCD e ao apêndice xifóide, e o tamanho do baço em relação à reborda costal esquerda (RCE). Foram anotadas as características da consistência do fígado (normal, firme ou dura) e da borda hepática (lisa ou romba).

Conforme recomendação da *Cystic Fibrosis Foundation*, dos EUA⁴, a bioquímica hepática deve ser realizada anualmente. Tendo como base o LSIR, os resultados da atividade das enzimas hepáticas foram agrupados em três faixas: normalidade (≤ 1 vez o LSIR), 1,0 a 1,5 vezes o LSIR e $\geq 1,5$ vezes o LSIR. Durante a realização deste estudo, os exames bioquímicos foram repetidos após seis meses, nos pacientes que apresentaram alteração na primeira dosagem. Foram também considerados os exames alterados realizados previamente à condução deste estudo, particularmente para os pacientes que já faziam uso do UDCA. Nos pacientes com alterações clínicas e laboratoriais sugestivas de acometimento hepático, outras causas de hepatopatia foram excluídas, como a doença de Wilson, as hepatites B e C, a deficiência de $\alpha 1$ -antitripsina e a hepatite auto-imune. Nos pacientes que apresentavam esplenomegalia isolada, sem hepatomegalia, foram ainda descartadas outras hipóteses diagnósticas, como doenças hematológicas e infecto-contagiosas.

O trabalho consistiu em um estudo descritivo analítico, resultante da avaliação prospectiva e, parcialmente, retrospectiva dos pacientes. Os 106 pacientes diagnosticados, até dezembro de 1998, foram avaliados e acompanhados durante o período de março de 1999 a junho de 2000.

O banco de dados foi desenvolvido e analisado no programa de domínio público EPI-Info⁵, versão 6.

O grupo de hepatopatas foi comparado com o de não-hepatopatas em relação às variáveis idade, estado clínico geral, avaliado pelo escore de Shwachman, padrão de colonização pulmonar pela *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cepacea*, índices de capacidade vital forçada (CVF) e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), dias internado por exacerbação do quadro pulmonar, necessidade diária de lipase/kg para controle da esteatorréia, escore z de peso/idade e estatura/idade. Empregou-se o teste t de Student para a comparação de médias, e o de

Kruskal-Wallis para a comparação de medianas. Para a comparação de proporções, utilizou-se o teste do Qui-quadrado (χ^2), com correção de Yates, e o teste exato de Fisher, bicaudal, quando necessário. A probabilidade de significância foi considerada estatisticamente significativa quando inferior a 0,05 ($p < 0,05$).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica da UFMG. Foi obtido dos pais, responsáveis e/ou do próprio paciente, o consentimento para participação no estudo.

Resultados

Dos 106 pacientes estudados, 54 eram do sexo masculino (50,9%). A idade dos pacientes variou de 7 meses a 24 anos, com média de $10,2 \pm 6,3$ anos e mediana de 9,6 anos.

Os achados ao exame físico podem ser vistos na Tabela 1. O fígado foi palpável em 45 pacientes, sendo que em sete deles um fígado *firme* foi palpável, além de 2,5 cm da RCD. O baço foi palpável em cinco pacientes, sendo que três deles apresentavam apenas esplenomegalia isolada, sem presença de fígado palpável. O exame físico estava alterado em 9,4% dos pacientes.

Tabela 1 - Achados ao exame físico de 106 fibrocísticos

Achado	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Fígado palpável	45	42,5
Fígado >2,5cm da RCD, firme	7	6,6
Esplenomegalia	5	4,7
Esplenomegalia isolada	3	2,8
Exame físico alterado*	10	9,4

RCD: reborda costal direita

* presença de baço palpável e/ou hepatomegalia, definida como a presença de fígado, de consistência firme, palpável a mais de 2,5cm da RCD

Alterações de pelo menos uma das quatro enzimas hepáticas foram encontradas em 54,7% dos pacientes. A avaliação laboratorial, segundo cada enzima pesquisada, está discriminada na Tabela 2.

As alterações bioquímicas significativas e persistentes foram observadas em nove pacientes (8,5%). Um paciente, com 8,5 anos, apresentava aminotransferases, FA e GGT persistentemente normais, apesar de apresentar esplenomegalia desde 4,5 anos de idade. Apesar dos exames bioquímicos normais, esse paciente foi considerado hepatopata, tendo em vista a franca alteração ao exame físico e a exclusão de outras causas de hepatopatia e esplenomegalia.

Tabela 2 - Alterações laboratoriais em 106 fibrocísticos

Enzima	>1,0 e <1,5 vezes o LSIR* (%)	>1,5 vezes o LSIR (%)	Total (%)
ALT	2,8	6,6	9,4
AST	10,4	8,5	18,9
FA	17,0	29,2	46,2
GGT	1,9	9,4	11,3

* limite superior do intervalo de referência.

Portanto, entre os 106 pacientes, dez fibrocísticos (9,4%) apresentavam alterações clínicas e/ou bioquímicas compatíveis com hepatopatia associada à FC.

A média de idade dos pacientes com alterações sugestivas de hepatopatia foi de $7,7 \pm 6,4$ anos, variando de 1,3 a 17,4 anos, com mediana de 5,7 anos. Houve predominância absoluta do sexo masculino. Apenas um paciente tinha história de colestase neonatal associada a um quadro grave de anemia e hipoalbuminemia. Nenhum dos dez pacientes apresentava história de íleo meconial. As características clínicas dos dez pacientes com hepatopatia estão discriminadas na Tabela 3.

A idade média em que houve relato das primeiras alterações clínicas ou bioquímicas sugestivas de hepatopatia variou de 0,2 a 12,0 anos, com média de $4,8 \pm 4,5$ anos e mediana de 3,1 anos. Em quatro pacientes, as alterações ao exame físico precederam as alterações bioquímicas e, em outros quatro, foram as alterações dos exames laboratoriais as primeiras manifestações sugestivas de hepatopatia. Em dois pacientes, as alterações clínicas e bioquímicas foram detectadas na mesma época.

O caráter flutuante da atividade das enzimas hepáticas foi evidente nos primeiros anos de seguimento, com alternância de exames normais e alterados. Com o aumento da idade, essas oscilações se tornaram menos frequentes.

Todos os pacientes hepatopatas apresentavam alguma alteração no exame ultra-sonográfico. A alteração mais frequente foi a de parênquima (50%), seguida pela fibrose periportal e nodularidade da borda hepática. A esteatose foi visibilizada em dois pacientes, e a vesícula biliar atrófica em apenas um. Colaterais do sistema porta foram detectadas em dois pacientes.

Três pacientes já faziam uso de UDCA antes da realização deste estudo, com doses variando de 300 a 400mg por dia, ou 8 a 10mg/kg/dia. As doses utilizadas eram significativamente mais baixas do que as recomendadas, devido, principalmente, ao custo da medicação, o que tem inviabilizado o tratamento. A indicação do UDCA para os três pacientes foi determinada pela bioquímica persistentemente alterada. Dois pacientes, após o uso do UDCA, mantiveram alterações bioquímicas flutuantes. Um paciente obteve

Tabela 3 - Características clínicas dos dez pacientes com hepatopatia associada à FC

	Sexo	Cor	Idade*	Mutação	IP	Idade* primeiras alterações	Complicações
1	M	B	2,4	ND	sim	1,7	não
2	M	B	1,5	ND	sim	0,2	não
3	M	NB	17,4	N5/N5	sim	12,0	hiperesplenismo, varizes esofágicas
4	F	B	16,5	DF508/G542X	sim	10,3	hipertensão porta assintomática
5	M	B	11,6	G542X/N5	sim	6,9	hipertensão porta assintomática
6	M	NB	1,3	ND	sim	0,7	não
7	M	NB	1,7	ND	sim	1,8	não
8	M	B	12,8	DF508/DF508	sim	9,2	hipertensão porta, óbito por IR
9	M	B	2,8	DF508/DF508	sim	1,6	não
10	M	NB	8,5	N5/N5	não	4,5	não

IP: insuficiência pancreática; IR: insuficiência respiratória; M: masculino; F: feminino; B: branco; NB: não branco; N5: nenhuma das cinco mutações mais frequentes (DF508, G542X, N1303K, R553X, G551D); ND: não determinado
* em anos

bons resultados, com a normalização das aminotransferases e da GGT após cerca de dois anos de uso do UDCA. A atividade da fosfatase alcalina, no entanto, ainda persistiu anormal, com flutuações.

Todos os pacientes permanecem assintomáticos. Um paciente, de 17,4 anos, com esplenomegalia importante, vem evoluindo com hiperesplenismo, apresentando plaquetopenia (64.000 plaquetas/ mm^3) e leucopenia (global de leucócitos de $2.800/\text{mm}^3$). A endoscopia digestiva alta, realizada em 1994, já demonstrava varizes esofágicas de pequeno calibre. No entanto, o paciente não apresentou, até o momento, nenhum episódio de hemorragia digestiva.

Os grupos de hepatopatas e não-hepatopatas foram comparados em relação a diversas variáveis. Em relação à idade, estado clínico geral avaliado pelo escore de Shwach-

man e padrão de colonização pulmonar pela *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cepacea*, os dois grupos são comparáveis. Em relação aos índices de CVF e VEF1, embora houvesse uma tendência a serem menores entre os hepatopatas, essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,072$ e $0,094$, respectivamente). A mediana de dias internado por exacerbação do quadro pulmonar também foi comparada (Tabela 4), sendo significativamente maior entre os hepatopatas ($p=0,0186$).

Estabeleceu-se, ainda, a comparação das medianas de unidades de lipase/kg/dia necessária para controle da esteatorréia entre os dois grupos (Tabela 5). A mediana entre os hepatopatas foi mais alta do que a dos não-hepatopatas, sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p=0,023$).

Tabela 4 - Comparação entre as medianas de dias de internação por exacerbação do quadro pulmonar entre os grupos com e sem hepatopatia

	n	média	desvio-padrão	mediana	estatística*
Hepatopatas	10	24,2	37,9	7,0	$p= 0,0186$
Não hepatopatas	96	5,6	15,4	0	

* teste de Kruskal-Wallis

Tabela 5 - Comparação entre as medianas de unidades de lipase/kg/dia necessárias para controle da esteatorréia entre os grupos com e sem hepatopatia

	n	média	desvio-padrão	mediana	estatística*
Hepatopatas	10	2,488	2,051	1,930	p= 0,023
Não hepatopatas	96	1,334	1,979	362	

* teste de Kruskal-Wallis

Embora houvesse uma tendência dos escores z de peso/idade e estatura/idade serem menores entre os hepatopatas, essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,16$ para ambos os escores).

Discussão

Qualquer pesquisa clínica ou epidemiológica está sujeita a vícios em diversas etapas, desde a coleta até a análise final dos dados. Nos estudos sobre a hepatopatia na FC, o principal vício, talvez, seja o de aferição, uma vez que não há marcadores sensíveis do envolvimento hepático, nem uniformização dos critérios diagnósticos. Neste estudo, foram adotados os critérios clínicos e laboratoriais na definição da hepatopatia, por serem de acesso fácil à maioria dos centros brasileiros de referência para fibrocísticos. Apesar de suas limitações, esses critérios permanecem, ainda, como padrão-ouro no diagnóstico da hepatopatia associada à FC³. As alterações ultra-sonográficas não foram utilizadas na triagem da doença hepática, devido à ausência de estudos verificando a especificidade das alterações encontradas. A histopatologia também não foi incorporada devido à possibilidade de erro de amostragem e ao caráter focal das lesões, não sendo justificável submeter pacientes assintomáticos aos riscos inerentes à biópsia hepática, visto que ainda não se dispõe de um tratamento efetivo para a hepatopatia associada à FC^{6,7}. Wilschanski et al.⁸ não incluíram hepatomegalia nos critérios diagnósticos devido à possibilidade do viés do observador. Apesar desse risco, optou-se pela inclusão do exame físico, pela importância de incorporar parâmetros clínicos no seguimento dos pacientes.

Em relação às alterações bioquímicas, também existem controvérsias. Lindblad et al.² ressaltaram a falta de associação dos exames bioquímicos e a hepatopatia em menores de três anos. Ling et al.⁹ verificaram que, além das alterações bioquímicas, a hepatomegalia e as anormalidades ultra-sonográficas também apresentam caráter intermitente, o que pode representar um viés importante nos estudos transversais. Desta forma, o seguimento longitudinal é

importante para a definição dos casos de hepatopatia, que não devem ser rotulados como tal em uma única avaliação. Neste estudo, os pacientes foram acompanhados, prospectivamente, por um período médio de um ano e meio. Apresentaram flutuações dos exames bioquímicos e alterações discretas no exame físico, sem, no entanto, deixar de preencher os critérios diagnósticos para hepatopatia associada à FC.

A evidência de hepatoesplenomegalia ao exame físico é bastante variável. Scott-Jupp et al.¹⁰ encontraram prevalência de hepatomegalia isolada em 1% dos pacientes, 0,3% de esplenomegalia isolada e 2,9% de hepatoesplenomegalia. Por outro lado, tanto Gaskin et al.⁶ como Colombo et al.¹¹ encontraram frequência bem maior de hepatomegalia (30%). Neste trabalho, a frequência de hepatomegalia (6,6%) foi quase o dobro da relatada por Scott-Jupp et al.¹⁰, mas, por outro lado, bem menor que a relatada por Gaskin et al.⁶ e Colombo et al.¹¹. Essa diferença de prevalências pode ser atribuída, em grande parte, aos diferentes critérios para a definição de hepatomegalia. A esplenomegalia foi observada em 4,7% dos pacientes; frequência semelhante, de 5,8%, foi verificada por Colombo et al.¹¹. O exame físico estava alterado em 9,4% dos pacientes, o que está de acordo com a literatura (1,4 a 17%)^{4,7,11,12}.

As alterações das enzimas hepáticas, sobretudo as elevações transitórias, são relatadas em frequência bem maior do que as alterações clínicas. Nesta casuística, 54,7% dos pacientes exibiam alterações de pelo menos uma das quatro enzimas hepáticas pesquisadas no corte transversal. A FA foi a enzima mais freqüentemente alterada (46,2%). A AST foi a segunda enzima mais freqüentemente alterada (18,9% dos pacientes), seguida pela GGT (11,3%) e pela ALT (9,4%). A alteração da atividade da ALT, enzima mais específica para a lesão hepática, tem sido observada em menor frequência do que a da AST, de forma semelhante ao que ocorre na hepatite alcoólica. As razões para esse achado não foram determinadas. Num corte transversal, Patriquin et al.¹³ encontraram, numa população de 189 fibrocísticos, elevação da AST, da ALT e da GGT em 26%, 15% e 16% dos pacientes, respectivamente.

Ling et al.⁹ encontraram alterações bioquímicas em 42% dos 124 pacientes, sendo que 27% deles não apresentavam qualquer outra alteração sugestiva de hepatopatia. Sokol et al.¹⁴ encontraram grande frequência de crianças com alterações bioquímicas nos primeiros anos de vida, atingindo mais de 50%, com decréscimo até a idade de oito anos. A elevação transitória das enzimas hepáticas é bastante frequente entre os fibrocísticos; no entanto, o significado deste achado na predição de hepatopatia ainda não foi determinado.

Por outro lado, a elevação persistente e significativa das enzimas hepáticas deve ser considerada indicativa de hepatopatia⁴. Colombo et al.¹¹ encontraram alterações persistentes da bioquímica hepática em 16,9% dos pacientes. Neste trabalho, a prevalência dessas alterações foi menor (8,5%). Essa diferença pode ser explicada pela heterogeneidade das populações estudadas e pelos diferentes pontos de corte utilizados na definição de bioquímica alterada.

A prevalência da hepatopatia associada à FC, neste estudo, definida por critérios clínicos e/ou bioquímicos, foi de 9,4%. A prevalência relatada por Colombo et al.¹¹ foi de 17% entre 189 pacientes com mais de três anos de idade, utilizando critérios clínicos, bioquímicos e ultra-sonográficos. Wilschanski et al.⁸ verificaram prevalência de 28%, utilizando critérios bioquímicos e ultra-sonográficos. A menor prevalência verificada neste trabalho pode ser explicada pelas diferenças nos critérios diagnósticos utilizados. Além disso, a maioria dos autores não caracteriza a população estudada, e esta casuística é, obviamente, diversa das demais no que diz respeito à miscigenação das raças, à idade e à sobrevida. Esses fatores podem determinar taxas de prevalência diferenciadas. Em relação à sobrevida, por exemplo, nos EUA, a mediana, em 1989, era de 27 anos e, no Canadá, de 30 anos. Em Minas Gerais, a estimativa de sobrevida mediana na década de 70 foi de 5,4 anos, na década de 80 subiu para 9,2 anos e, nos primeiros quatro anos da década de 90, a sobrevida média foi de 12,6 anos¹⁵. Isso demonstra bem a diferença de quase 20 anos em relação aos índices dos EUA e Canadá, comprovando que a casuística brasileira é, ainda, pouco comparável à norte-americana e canadense.

A média de idade ao diagnóstico da hepatopatia foi de 8,7 anos na casuística de Psacharolopoulos et al.¹⁶. Na casuística de Noble-Jamieson et al.¹⁷, a idade variou de dois a doze anos. Metade dos pacientes apresentaram-se com hepatoesplenomegalia, e a outra metade com aumento de enzimas, de forma semelhante à encontrada nesta casuística. Entre os pacientes de Scott-Jupp et al.¹⁰, a média de idade de apresentação foi de 9,8 anos, e o sinal clínico mais frequentemente detectado foi o aumento do fígado ou do baço, ou de ambos. Na casuística de Feigelson et al.⁷, a cirrose se manifestou sempre antes da puberdade. Esses autores não observaram nenhum caso de cirrose iniciado após os 18 anos de vida. Apesar da variação nos dados, podemos concluir que, embora os sinais sugestivos de hepatopatia possam ocorrer precocemente, as complica-

ções da doença só ocorrem no final da primeira década de vida ou no início da segunda. Na casuística de Wilschanski et al.⁸, os hepatopatas sintomáticos eram, significativamente, mais velhos que os não-sintomáticos.

As aminotransferases podem estar normais ou pouco elevadas em pacientes com doença clínica evidente¹⁸, como aconteceu com um dos pacientes com esplenomegalia persistente desde 4,5 anos de vida. É ainda importante ressaltar o caráter flutuante das enzimas hepáticas. Com o aumento da idade, essas flutuações se tornam menos frequentes.

A morbidade do envolvimento hepático está associada, principalmente, às complicações da hipertensão porta, especialmente à hemorragia digestiva alta¹⁹. A hipertensão porta associada à FC é relatada numa incidência de 2% na casuística de di Sant'agnese & Blanc²⁰, e de 1,9% na casuística de Stern et al.²¹ A hemorragia digestiva, secundária ao sangramento de varizes esofagianas, ocorreu em 1% dos 693 pacientes de Stern et al.²¹. O primeiro episódio de hemorragia digestiva ocorreu entre doze e dezessete anos. O hiperesplenismo foi relatado em 1,6%²¹. Todos os pacientes com doença hepática, desta casuística, permaneceram assintomáticos; em parte, provavelmente, pela pouca idade da maioria deles. Um paciente, de 17,4 anos, com esplenomegalia, evoluiu com hiperesplenismo, além de varizes esofagianas de pequeno calibre, evidenciadas em endoscopia digestiva alta de 1994. Três outros pacientes também apresentaram sinais clínicos e ultra-sonográficos de hipertensão porta.

A mortalidade está mais relacionada à doença pulmonar¹⁰. Quando relacionada à hepatopatia, é, geralmente, secundária à hemorragia digestiva, e só raramente à falência hepática. Até o final do seguimento, ocorreram dois óbitos entre o total de 106 pacientes estudados, ambos por insuficiência respiratória. Um dos pacientes era também hepatopata com hipertensão porta instalada.

Há estudos que constatarem que a doença pulmonar é menos grave nos pacientes com doença hepática²². Por outro lado, a cirrose hepática, com hipertensão porta, pode contribuir para o declínio da função pulmonar, em virtude da restrição resultante da hepatoesplenomegalia e da ascite²³. No entanto, Wilschanski et al.⁸ não encontraram diferença na gravidade do quadro pulmonar, mesmo entre os hepatopatas sintomáticos com hipertensão porta. Nesta casuística, não houve diferença entre os grupos de hepatopatas e não-hepatopatas em relação à colonização por *P. aeruginosa* e *B. cepacea*. Ling et al.⁹, assim como Lindblad et al.², também não encontraram diferenças no padrão de colonização dessas bactérias entre os indivíduos com e sem hepatopatia. Em relação às provas de função pulmonar, os dois grupos também foram comparáveis. As médias dos valores previstos da CVF e VEF1 entre os dois grupos foram semelhantes, embora haja uma tendência da média ser menor entre os hepatopatas. Somente em relação à mediana de dias internados por exacerbação do quadro pulmonar houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, com a mediana significativamente maior

entre os hepatopatas. A restrição dos pulmões pela hepatosplenomegalia pode predispor a essas exacerbações.

A doença hepatobiliar tem sido relatada mais frequentemente em pacientes com insuficiência pancreática^{10,11}. Na série de Colombo *et al.*¹¹ e Wilschanski *et al.*⁸, todos os pacientes com doença hepática tinham insuficiência pancreática. No entanto, existem relatos de fibrocísticos hepatopatas com função pancreática preservada²⁴. Neste trabalho, a mediana de unidades de lipase/kg/dia necessária para controle da esteatorréia entre os hepatopatas foi mais alta do que naqueles sem hepatopatia ($p=0,018$). Desta forma, a hepatopatia parece fazer parte de um quadro mais grave da FC, o que inclui a insuficiência pancreática de difícil controle, com aumento da necessidade diária de enzimas pancreáticas. A colestase ainda prejudica a absorção de gordura, a despeito de doses elevadas de enzimas pancreáticas. Em uma série de nove pacientes com cirrose hepática secundária à FC, houve melhora significativa da esteatorréia após o transplante hepático, com redução significativa da necessidade diária de enzimas pancreáticas²³. Outros estudos não têm demonstrado diferença do estado nutricional entre os hepatopatas e os não-hepatopatas^{8,9,25}, de forma semelhante ao encontrado nesta casuística. Embora as médias do escore z para peso/ idade e estatura/ idade apresentassem tendência a ser menores entre os hepatopatas, essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,16$ para ambos).

A prevalência da hepatopatia associada à FC, no ambulatório de fibrose cística do HC da UFMG, foi de 9,4%, avaliada por critérios clínicos e/ou bioquímicos. A maior frequência de elevações transitórias e pouco significativas das enzimas hepáticas ressalta a necessidade de avaliações sequenciais para a definição dos casos de hepatopatia na FC. A insuficiência pancreática e a gravidade do quadro pulmonar, determinadas pela necessidade de internação, foram fatores associados de forma estatisticamente significativa à hepatopatia da FC. No entanto, estudos longitudinais são necessários para estabelecer a real participação destes fatores como preditores do acometimento hepático na FC.

Referências bibliográficas

- Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas. *Am J Dis Child* 1938;56:344-99.
- Lindblad A, Glaumann H, Stradvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology* 1999;30:1151-8.
- Tanner MS, Taylor CJ. Liver disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1995;72:281-4.
- Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28 Suppl :1-13.
- Dean AG, Dean JA, Coulombier D, Brendel KA, Smith DC, Burton AH, *et al.* Epi Info, Version 6: a word processing, databases and statistic program for epidemiology on microcomputers. Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA; 1994.
- Gaskin KJ, Waters DL, Howman-Giles R, de Silva M, Earl JW, Martin HC, *et al.* Liver disease and common-bile-duct stenosis in cystic fibrosis. *N Eng J Med* 1988;318:340-6.
- Feigelson J, Anagnostopoulos C, Poquet M, Pecau Y, Munck A, Navarro J. Liver cirrhosis in cystic fibrosis- therapeutic implications and long term follow up. *Arch Dis Child* 1993; 68:653-7.
- Wilschanski M, Rivlin J, Cohen S, Augarten A, Blau H, Aviram M, *et al.* Clinical and genetic risk factors for cystic fibrosis-related liver disease. *Pediatrics* 1999;103:52-7.
- Ling SC, Wilkinson JD, Hollman AS, McColl J, Evans TJ, Paton JY. The evolution of liver disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1999;81:129-32.
- Scott-Jupp R, Lama M, Tanner MS. Prevalence of liver disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1991;66:698-701.
- Colombo C, Apostolo MG, Ferrari M, Seia M, Genoni S, Giunta A, *et al.* Analysis of risk for the development of liver disease associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994;124:393-9.
- FitzSimmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993;122:1-9.
- Patriquin H, Lenaerts C, Smith L, Perreault G, Grignon A, Filiatrault D, *et al.* Liver disease in children with cystic fibrosis: US-biochemical comparison in 195 patients. *Radiology* 1999;211:229-32.
- Sokol RJ, Carroll NM, Narkewicz MR, Wagener JS, Accurso FJ. Liver blood tests during the first decade of life in children with cystic fibrosis identified by newborn screening [abstract]. *Pediatr Pulmonol* 1994;10 Suppl :275.
- Reis FJC, Damaceno N. Fibrose cística. *J Pediatr (Rio J)* 1998;74 Suppl 1:76-94.
- Psacharopoulos HT, Howard ER, Portmann B, Mowat AP, Williams R. Hepatic complications of cystic fibrosis. *Lancet*. 1981;2:78-80.
- Noble-Jamieson G, Valente J, Barnes ND, Friend PJ, Jamieson NV, Rasmussen A, *et al.* Liver transplantation for hepatic cirrhosis in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1994;71:349-52.
- Mack DR, Traystman MD, Colombo JL, Sammut PH, Kaufman SS, Vanderhoof JA, *et al.* Clinical denouement and mutation analysis of patients with cystic fibrosis undergoing liver transplantation for biliary cirrhosis. *J Pediatr* 1995;127:881-7.
- Shalon LB, Adelson JW. Cystic fibrosis. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:157-96.
- di Sant' Agnese PA, Blanc WA. A distinctive type of biliary cirrhosis of the liver associated with cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics* 1956;188:387-409.
- Stern RC, Stevens DP, Boat TF, Doershuk CF, Izant RJ Jr., Matthews LW. Symptomatic hepatic disease in cystic fibrosis: incidence, course and outcome of portal systemic shunting. *Gastroenterology* 1976;70:645-9.
- O'Brien S, Keogan M, Casey M, Duffy G, McErlean D, Fitzgerald MX, *et al.* Biliary complications of cystic fibrosis. *Gut* 1992; 33:387-91.
- Noble-Jamieson G, Barnes N, Jamieson N, Friend P, Calne RY. Liver transplantation for hepatic cirrhosis in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 1996;89:31-7.

24. Waters DL, Dorney SF, Gruca MA, Martin HC, Howman-Giles R, Kan AE, et al. Hepatobiliary disease in cystic fibrosis patients with pancreatic sufficiency. *Hepatology* 1995;21:963-9.
25. Williams SG, Evanson JE, Barrett N, Hodson ME, Boulton JE, Westaby D. An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *J Hepatol* 1995;22:513-21.

Endereço para correspondência:

Dra. Eleonora Druve T. Fagundes
Rua Paulo Brandão, 97/102 – Santa Efigênia
CEP 30240-420 – Belo Horizonte, MG
Fone: (31) 3287.5176
E-mail: eleonoradruve@uol.com.br